



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

157325

Nemzetközi osztályozás:
C 07 d₂

Bejelentés napja: 1968. IX. 18. (RI—347)

Közzététel napja: 1969. X. 22.

Megjelent: 1970. X. 20.



Feltalálók: Benke Béla okl. vegyész-mérnök,
Jäger Sándor okl. vegyész-mérnök,
Dr. Szporny László orvos,
Dr. Pálos Éva orvos,
Lenkefi Zoltánné technikus,
Visky György okl. vegyész-mérnök,
Budapest

Tulajdonos:
Nichter Gótsón
Vegyszeri Kft. Győr Rt.,
Budapest

Eljárás N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására

1

A találmány piperidil-alkánsavamid származékok előállítására vonatkozik: közelebbről megjelölve a találmány tárgya új eljárás az értékes farmakológiai tulajdonságú vegyületekként ismert N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására.

Ismeretes, hogy egyes N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok nagyhasznú fájdalomcsillapítószerként, amelyek — így elsősorban az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil]-propionamid — a sebészeti anesztéziában kerülnek alkalmazásra.

E vegyületek előállítására az irodalom P. A. J. Janssen eljárását ismerteti (Chem. Abs. 1965. 14635b), amely szerint 1-benzil-4-piperidinből anilinnal vagy valamely magban helyettesített anilinnal a megfelelő N-[1-(benzil-4-piperidil)-anilin származékot állítják elő, ezt litiumaluminiumhidriddel N-(1-benzil-4-piperidil)-anilinnal redukáljuk, ez utóbbit a kívánt alkánsav anhidridjével acilezzük, a kapott N-(1-benzil-4-piperidil)-alkánsav-anilidet katalitikus hidrogenozással debenzilezzük és az így nyert N-(1-piperidil)-alkánsav-anilidet valamely β -helyettesített etilhalogennel, pl. β -feniletil-kloriddal alkilezzük a piperidin gyűrű N-atomján. Ez az öt reakciólépésből álló, bonyolult és eléggé nehézkes eljárás spariag kényelmetlen műveleteket, pl. litiumaluminiumhidriddel éteres közegben lefolytatott redukálást igényel és vi-

2

szonylag gyenge, a kiinduló benzilpiperidinre számítva 15—20%-os termelési hányadokat ad.

A találmány az ilyen vegyületek ismert előállítási eljárásának a hátrányait kiküszabálva, az említett vegyületek sokkal egyszerűbb, ipari megvalósítás szempontjából jóval előnyösebb módon, nagyobb termelési hányadokkal történő előállítását teszi lehetővé.

Azt találtuk, hogy a csatolt rajz szerinti (I) általános képletnek megfelelő N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok — e kép-

R₁ alkil-, cikloalkil-, vagy fenil-csoportot,
R₂ alkil-, aralkil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,
R₃ alkilcsoportot képvisel —

egyszerű és előnyös eljárással állíthatók elő oly módon, hogy valamely a csatolt rajz szerinti (II) általános képletnek megfelelő 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidint — R₁ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület R₂ csoportját tartalmazó R₃—NH₂ általános képletű primer aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-amint — ahol R₁ és R₂ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémmel a

megfelelő (IV) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminok redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogéniddel a kívánt (I) általános képletű végtermékké adozzuk.

A fenti reakciósorozat első lépése, a (II) általános képletű 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidinnak a primer aminnal való reagáltatása előszerűen apoláros szerves oldószerben, savas katalizátor jelenlétében folytatható le; a reakció néhány órai forralás alatt simán és igen jó hozammal megy végbe. A kapott (III) általános képletű piperidilén-vegyület közvetlenül az apoláros oldószert tartalmazó reakcióközgében redukálható alkálifém, pl. fémnátrium és alkohol, pl. etanol hozzáadása után. Az így keletkezett (IV) általános képletű piperidil-aminok származék adozása önmagában ismert módon, a szokásos aminok N-alcilézésének szokásos reakciókörülményei között került befolytatásra. Az eljárás első két lépésének, a piperidion-származék aminnal való reagáltatásának és a piperidilén-vegyület redukálásának együttes hozama a kiinduló piperidionra számítva 55–70%, míg a harmadik, adozási reakció 85–90%-os telmetségi hányaddal adja a kívánt végterméket: tehát míg, a fenti idézett ismert eljárással, a kiinduló piperidionvegyületre számítva legfeljebb 15–20%-os összhozam volt elérhető, addig a találmányunk szerinti eljárás ugyancsak a kiinduló piperidionszármazékokra számítva 47–53% összhozammal adja a kívánt végterméket.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek ismert előállításí módjától tehát elsősorban abban különbözik, hogy kiindulóanyagként 1-benzil-4-piperidion helyett 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidiont reagáltatunk az R_1-NH_2 primer aminnal; ennek következtében nincsen szükség a közbelső termék katalitikus hidrogénezés után történő debenzilezésre és az ezt követő alkilezésre a szintézis végén, mert a találmány szerinti kapott közbelső termék a piperidinyűrű nitrogénatomján már tartalmazza a végtermék kívánt β -helyettesített etilcsoportját.

A találmány szerinti eljárásban közbelső termékként keletkező (IV) általános képletű vegyületek általában úgy, az irodalomban le nem írt termékek; ugyancsak újak az alábbi táblázatban 6. az első említett vegyület (kivételeével) az általunk előállított és csatolt rajz szerinti (V) általános képlettel — ahol R_1 és R_2 , R_3 a táblázatban megadott jelentésűek — jellemzhető ilyen vegyületek. Mindezek a vegyületek, amelyeknek a fizikai állandósí és elemzési adatait az alábbi táblázatban foglaltuk össze, az alább közölt példákban ismertetett eljárással állíthatók elő, a kívánt helyettesítőknek megfelelő kiindulóanyagokból.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kivitelezési módját közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

1. példa:

61,0 g 1-(β -feniletil)-4-piperidiont 30,8 g anilint, 0,1 g p-toluolszulfonikát 600 ml xilolban 3 óráig forralunk. A reakció során keletkezett vizet vízelválasztó fellettel leválasztjuk. A kapott N-[1-(β -feniletil)-4-piperidilén] anilin oldatát 30 C°-ra lehűtjük és 55 g fémnátriumot tartalmazó 400 ml toluolhoz öntjük. Keverék közben 2 óra alatt 300 ml etanol csepegtetünk az elegyhez oly ütemben, hogy a hőmérséklet 60 C° legyen. Ezután a fém-nátrium teljes oldódásáig forraljuk, majd 30 C°-ra visszahűtjük és 140 g jégcsotot csepegtetünk be. A keletkező Na-acetátot 300 ml vízzel feloldjuk, a szerves fázist elválasztjuk és 2x300 ml vízzel extraháljuk. Káliumkarbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepárolyjuk. A maradékot 70 ml etanolból átkristályosítjuk. Nyeredék 55 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilin. Olvadáspontja 89 C°, termelés az 1-(β -feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 65,5%.

A bázisból képzett dihidroklorid olvadáspontja 193 C°, tisztasága jégcsot perklórsavval titrálva 99,5%. A kapott 55 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilint 39,5 g propionsavanhidriddel és 330 ml toluollal 7 óráig forraljuk, 20–25 C°-ra visszahűtjük, majd 11,7 g NaOH 130 ml vízes oldatával extraháljuk. A szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, majd káliumkarbonáttal szárítjuk és vákuumban oldószertmentesítjük. Az olajos maradékot 330 ml petroleterben forralással oldjuk, aktivszénrel desztilljuk és 0 C° alá lehűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, szárítjuk. Nyeredék 59 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] propionanilid. Olvadáspont 84–85 C°, tisztaság jégcsot perklórsavval titrálva 100%, termelés az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 90%.

2. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 24,1 g ecetsavanhidridet használunk. Nyeredék 59,4 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] acetanilid. Olvadáspont 96–97 C°, tisztaság jégcsot közegben perklórsavval titrálva 99,5%, termelés az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 87%.

3. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az 1-(β -feniletil)-4-piperidion helyett 46,5 g 1-(n-butil)-4-piperidiont vettünk. A redukció után kapott nyers N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnál 300 ml absz. éteres oldatban, sósavgáz bevezetésével sósavas sót képeztünk. Nyeredék 61,3 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin-hidroklorid, olvadáspontja 211 C°, tisztaság jégcsot közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az 1-(n-butil)-4-piperidionra vonatkoztatva 87%. A kapott 61,3 g sósavas só 300 ml 60–70 C°-os vízzel készült oldatát 10%-os nátrionlúgoidattal pH 8–9 értékre lúgosítottuk,

Táblázat

R ₁	R ₂	R ₃	Op. C° (k) Bázis	Összegeképlet 2HCl	C ₉ % Sz	T	H ¹⁰ % Sz	T	N ¹⁰ % Sz	T	O Sz	T
1 C ₂ H ₅ —	C ₆ H ₅ —	H—	99—100	198°	C ₁₀ H ₁₄ N ₂	81,41	31,60	2,61	8,72	9,98	10,11	
2 C ₂ H ₅ —	2CH ₃ —C ₆ H ₄ —	H—	63	247	C ₂₀ H ₂₆ N ₂	81,60	31,52	3,99	3,98	9,59	9,57	
3 C ₂ H ₅ —	4CH ₃ —C ₆ H ₄ —	H—	59—60	236— 237	C ₂₀ H ₂₆ N ₂	81,60	31,42	3,90	9,05	9,50	9,63	
4 C ₂ H ₅ —	2CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	H—	olaj	203	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	77,43	77,51	8,39	8,47	9,02	9,16	5,32
5 C ₂ H ₅ —	4CH ₃ O—C ₆ H ₄ —	H—	94—96	217— 220	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	77,43	77,32	8,39	8,42	9,02	9,06	5,38
6 C ₂ H ₅ —	—CH ₂ —CH ₂ —C ₆ H ₅	H—	25—30	324 szabl.	C ₂₁ H ₂₆ N ₂	81,76	81,57	9,15	9,21	9,09	9,18	
7 C ₂ H ₅ —	—(CH ₂) ₃ CH ₃	H—	olaj	295 szabl.	C ₂₁ H ₂₆ N ₂	78,40	79,32	10,33	10,96	10,77	10,92	
8 C ₂ H ₅ —	C ₂ H ₅ —	H—	45—46	211	C ₁₂ H ₁₈ N ₂	77,40	77,53	10,40	10,52	10,20	10,35	
9 C ₂ H ₅ — (alkyl- hexil)	C ₂ H ₅ —	H—	97	222	C ₁₈ H ₂₆ N ₂	79,60	79,43	10,33	10,76	9,84	9,95	
10 C ₂ H ₅ —	CH ₃ —CH ₂ —C ₆ H ₅ $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_3 \end{array}$	olaj	180— 183	olaj	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O	79,10	79,02	8,83	8,86	7,63	7,79	4,11
11 C ₂ H ₅ —	C ₂ H ₅ — $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C—CH}_2\text{—CH}_3 \end{array}$	olaj	214	olaj	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O	75,00	75,11	9,76	9,88	9,70	9,85	5,54
												5,72

157325

+5 C°-ra visszahűtve 1—2 órai állás után a kivált olajos bázis megszilárdul. A vizes anyagtól megszűrjük, szárítottuk. Nyeredék 44,1 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin, olvadáspont: 43—46 C°, tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,2%, termelés N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin dihidrokloridra vonatkoztatva 95%. A kapott 44,1-g bázist az 1. példában ismertetett módon acileztük, azzal az eltéréssel, hogy 29,5 g propionsavanhidridet alkalmaztunk. A toluolos oldat bepárlásával kapott olajos terméket 500 ml absz. éterben oldottuk, sósavas etilalkohollal sőt képeztünk, a kivált kristályokat szűrjük, szárítottuk. Nyeredék 57,7 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. A nyers sósavas sőt 150 ml forró etanolban oldottuk, oldódás után 350 ml forró diizopropiléterrel elegyítettük és az elegyből kristályosítottuk. Nyeredék 46,2 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. Tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,6%, olvadáspont 214 C°, termelés ez N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnal vonatkoztatva 72%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

4. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilin redukciójához etilalkohol helyett 400 ml izopropanolt veszünk. Nyeredék 53 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] anilin. Olvadáspont 93 C°, tisztaság jégeceses perklórsavval titrálva 99,0%, termelés az 1-(β -feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 63,1%.

5. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] amin származék képzéséhez emlin helyett 30 g n-butilamint vettünk, 3 óráig visszafolyó hűtő mellett forraltuk, majd vízelválásos feltétellel a reakcióban keletkező vizet kideszilláltuk. A redukció eredményeképpen kapott bázis olaj, melyből a dihidroklorid sőt a 3. példa szerint nyertük ki. Nyeredék 56,0 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] n-butilamin dihidroklorid. 295 C°-on szublimál. Tisztaság jégeceses közegben perklórsavval titrálva 99,7%, termelés az 1-(β -feniletil)-4-piperidionra vonatkoztatva 55,0%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj. A bázisfelszabadítást és az acilezést a 3. példa szerint végeztük, azzal az eltéréssel, hogy egy nagysággal kevesebb anyagot használtunk, 4,95 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] n-butilamin bázist és 2,96 g propionsav-

anhidridet vettünk, a nyers sósavas sőt átkristályosított 15 ml acetontól végeztük. Nyeredék 6,7 g N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] n-butilpropionammal titrálva 100%, olvadáspont 191—192 C°, termelés az N-[1-(β -feniletil)-4-piperidil] n-butilaminnal vonatkoztatva 85%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkán-savamidok előállítására — a képletben

R₁ alkil-, cikloalkil- vagy feni-csoportot,
R₂ alkil-, aalkil-, feni-, aalkil-, vagy alkoxifenil-csoportot,
R₃ alkilcsoportot képvisel —

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 1-(β -helyettesített etil)-4-piperidion — ahol R₁ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállításhoz kivánt (I) képletű vegyület R₂ csoportját tartalmazó R₃-NH₂ általános képletű primer aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-amin — ahol R₁ és R₂ jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémekkel a megfelelő (IV) általános képletű N-[1-(β -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogéniddal a kivánt (I) általános képletű végeredménnyé acilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az 1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidion és primer amin reakcióját toluolus vagy xilolus közegben p-toluolsulfonsav katalizátor jelenlétében forralva végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidil] amin származékot közvetlenül annak előállítási reakció-elegyében redukáljuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatási módja azzal jellemezve, hogy a redukcióhoz alkálifémként nátriumot, alkoholként pedig etilalkoholt használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-(β -szubsztituált etil)-4-piperidil] amin származékot toluolus közegben alkán-savanhidriddel forralva acilezzük.

